

ИССЛЕДОВАНИЕ МУТАГЕННОЙ И МОДИФИЦИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Н.Г. Стрижельчик

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

РЕЗЮМЕ

Исследовали потенциальную мутагенную и модифицирующую активность биологически активных веществ амниоцена и его аналога, полученных из амниотической ткани человека и обладающих противовоспалительными и ранозаживляющими свойствами. Тестирование проводили на млекопитающих в системе *in vivo*. Установлено, что при подкожном введении изучаемые вещества в дозах, в 100 раз превышающих суточную (для человека), не индуцируют повышения уровня хромосомных aberrаций в клетках костного мозга и доминантных летальных мутаций в половых клетках мышей. Не установлено комутагенной активности препаратов в условиях химически индуцированного мутагенеза. Полученные результаты обсуждаются в отношении возможности использования изучаемых веществ в медицинской практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: индуцированный мутагенез, мутагенная активность, биологически активные вещества, хромосомные aberrации, доминантные летальные мутации

На возможность увеличения числа людей с тяжелыми наследственными болезнями и пороками развития в следствии мутагенности факторов окружающей среды указывают многие авторы [1]. Настораживающим является то, что за четверть века в стране удвоилась частота появления врожденных наследственных дефектов развития у детей. Детская смертность в 5 раз превышает показатели развитых стран. Частота заболеваемости раком возросла в 5 раз [2]. Реальная опасность отдаленных патогенетических последствий индуцированного мутагенеза для человека привела к необходимости развития исследований, направленных на выявление и устранение мутагенов из среды обитания [3, 4].

В настоящее время на различных тест-объектах установлена мутагенная активность большого количества лекарственных препаратов [5, 6]. В связи с этим широкое распространение получили биологически активные вещества, полученные из тканей животного происхождения. Такие лекарственные препараты обладают высокой биологической активностью. Одним из достоинств этих препаратов является то, что они, как правило, не вызывают побочных эффектов. Появляется необходимость комплексной оценки влияния этих веществ на основные этапы мутагенеза/канцерогенеза: метаболизм, образование аддуктов ДНК-мутаген, репарация повреждений ДНК, экспрессия повреждений и др. [7, 8].

Большое значение при оценке мутагенности лекарственных препаратов имеет выбор тест-объектов, чувствительность которых определяется характером метаболической активации, обусловленной видовыми, тканевыми и функциональными возможностями

[9, 10].

Целью данной работы являлось изучение в тестах на млекопитающих потенциальной мутагенной и модифицирующей активности новых биологически активных веществ амниоцена и его аналога, полученных из амниотической ткани человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценка генетических воздействий химических веществ на организм человека чрезвычайно сложна. Поэтому мутагенность лекарственных препаратов исследуют на различных биологических объектах. Для окончательного заключения о генотоксической опасности веществ необходимы исследования мутагенной активности на лабораторных животных в опытах *in vitro*. На лабораторных млекопитающих для этой цели наиболее пригодны мыши (в связи с изученностью генетики объекта). В связи с этим исследования проводили на мышах в системе *in vivo*.

Изучали потенциальную мутагенную и комутагенную активность новых биологически активных веществ амниоцен и его аналога, полученных в ГНЦЛС (г. Харьков) из амниотической ткани человека, обладающих противовоспалительными и ранозаживляющими свойствами. Изучаемые препараты вводили самцам мышей подкожно в остром эксперименте однократно в хроническом эксперименте в течение 10 дней в аггравированной суточной дозе, рассчитанной на 1 кг среднего веса человека и увеличенной в 100 раз. Исследуемая доза составляла – 2,8 мл/кг. Забой мышей осуществляли путем смещения шейных позвонков. Исследования проводили в нескольких сериях опытов.

В первой серии опытов для оценки цитогенетического эффекта препаратов исполь-

зовали метод учета aberrаций хромосом в клетках костного мозга [7, 11]. Исследуемые вещества вводили самцам мышей линии C57BL/6 в возрасте 8-10 недель, массой 18-20 г. В каждом опытном и контрольном варианте использовали по 5-6 мышей. Экспозиция препаратов в организме животных в остром эксперименте составляла 6 и 24 часа. В хроническом эксперименте забой мышей проводили через 6 часов после последнего введения препаратов. С целью накопления метафазного материала мышам за 2-2,5 часа пользовались стандартным мутаген – циклофосфамид Амниоцен и его аналог вводили однократно (2,8 мл/кг) самцам мышей линии C57BL/6 одновременно с циклофосфамидом (20 мг/кг, внутрибрюшинно). Экспозиция препаратов составляла 24 часа.

В третьей серии исследований для оценки эффекта препаратов в половых клетках использовали метод учета доминантных летальных мутаций в зародышевых клетках мышей [7, 12, 13]. Оценку проводили на мышах-гибридах первого поколения F₁ CBA х C57BL/6 возрастом 8-12 недель, массой 20-23 г. Биологически активные вещества вводили подкожно в дозу 2,8 мл/кг в течение 10 дней. В каждом опытном и контрольном варианте использовали не менее 15 самцов. Сразу после прекращения введения препаратов самцов подсаживали к интактным виргинным самкам в соотношении 1:3. Смену самок производили еженедельно в течение 3-х недель. Анализировали постмейотические стадии сперматогенеза (чему соответствуют 1, 2 и 3-я неделя скрещивания). Забой беременных самок осуществляли на 15-17 день беременности. Оценивали следующие показатели: число беременных самок, процент фертильности, число мертвых и живых эмбрионов (ЖЭ, МЭ), доимплантационную и постимплантационную гибель эмбрионов. Основным показателем частоты доминантных летальных мутаций служил уровень постимплантационных потерь [7].

В таблицы помещали частоту хромосомных aberrаций и доминантных летальных мутаций в % ($M \pm m$). Для оценки статистической значимости сравниваемых значений в опытных и контрольных вариантах использовали критерий хи-квадрат [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее информативным методом оценки мутагенности химических веществ в соматических клетках млекопитающих является метафазный метод учета хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей. Сущность метода заключается в фиксации в клетках костного мозга мышей aberrаций

до забоя внутрибрюшинно вводили 0,025% раствор колхицина по 0,1 мл на 1 г массы. Фиксацию и приготовление препаратов хромосом осуществляли по стандартной методике. Окраску препаратов осуществляли азур-эозином. У каждого животного анализировали по 100 метафаз.

Во второй серии опытов проводили оценку потенциальной комутагенной активности препаратов. Исследования проводились в условиях химически индуцированного мутагенеза. В качестве индуктора мутагенеза использовали хромосом на стадии метафазы.

Исследования проводили в остром и хроническом эксперименте. Результаты оценки цитогенетической активности новых биологически активных веществ в остром эксперименте представлены в табл. 1. Изучение 600 метафазных пластин контрольной серии исследований позволило выявить $0,8 \pm 0,32$ % aberrантных метафаз. Спектр aberrаций был представлен одиночными и парными фрагментами. Aberrаций обменного типа выявлено не было. Ахроматические пробелы в число aberrаций не включали, а учитывали отдельно (1,2%).

В остром эксперименте цитогенетический анализ 1000 метафазных пластин показал, что новый препарат амниоцен не вызывал достоверного увеличения уровня aberrантных метафаз в клетках костного мозга мышей. Частота aberrантных метафаз составила: при экспозиции 6 часов – $1,2 \pm 0,40$ %, при экспозиции 24 часа – $0,8 \pm 0,26$ %. Типы aberrаций были представлены одиночными фрагментами. Ахроматические пробелы составили 1,0; 1,6%, соответственно). Сравнение полученных результатов в опытных и контрольных группах не выявило статистически значимых различий ($\chi^2 = 0,36$; $P > 0,05$).

Аналогичные данные получены при оценке воздействия аналога амниоцена. В остром эксперименте цитогенетический анализ 1200 метафазных пластин показал, что аналог амниоцена не вызывал достоверного увеличения уровня aberrантных метафаз в клетках костного мозга мышей. Частота aberrантных метафаз составила: при экспозиции 6 часов – $1,0 \pm 0,38$ %, при экспозиции 24 часа – $0,6 \pm 0,21$. Спектр aberrаций хромосом был представлен одиночными фрагментами. Отмечены ахроматические пробелы (1,4; 1,2 %, соответственно). Статистический анализ результатов не выявил достоверных различий между частотой возникновения aberrантных метафаз в опытных и контрольных вариантах ($\chi^2 = 0,09$; $\chi^2 = 0,11$; $P > 0,05$) (табл. 1).

Частота клеток с aberrациями хромосом в

пролиферирующих тканях при длительном воздействии является результатом равновесия между процессом индукции aberrаций мутагеном и элиминацией aberrантных клеток в процессе митотических делений. Так как митотический цикл клеток костного мозга мышей составляет в среднем 21 ч., а основным типом aberrаций являются фрагменты, для которых коэффициент отбора в процессе митотических делений высок, при быстром выведении изучаемого вещества из организма стабилизацию цитогенетического эффекта следует ожидать уже после первых суток от начала воздействия. Полученные данные подтверждают это предположение.

Результаты полученные в хроническом эксперименте отражены в табл. 2. Цитогенетический анализ 500 метафазных пластин позволил установить, что процент аномальных метафаз при воздействии амниоцена составил – $0,6 \pm 0,20\%$. Типы aberrаций были

представлены одиночными фрагментами. Ахроматические пробелы составили $0,8\%$. Сравнение полученных результатов в опытной и контрольной группе не выявило статистически значимых различий (χ^2 -критерий = $0,17$; $P > 0,05$).

Цитогенетический анализ 500 метафазных пластин показал, что аналог амниоцена в хроническом эксперименте также не вызывал достоверного увеличения уровня aberrантных метафаз в клетках костного мозга мышей. Частота aberrантных метафаз составила – $0,4 \pm 0,19\%$. Спектр aberrаций хромосом был представлен одиночными фрагментами. Наблюдались ахроматические пробелы ($1,0\%$). Статистический анализ результатов не выявил достоверных различий между частотой возникновения aberrантных метафаз в контрольных и опытных вариантах (χ^2 -критерий = $0,80$; $P > 0,05$) (табл. 2).

Таблица 1

Частота и типы aberrаций хромосом, индуцированных новыми биологически активными веществами амниоценом и его аналогом в клетках костного мозга мышей C57BL/6 в остром эксперименте ($M \pm m$)

Проана- лизи- ровано метафаз	Экспо- зиция препара- тов в час.	Количество метафаз с аберра- циями, %	На 100 клеток			Количес- тво аберр. на 1 аберр. метаф.	Количес- тво метаф. с пробле- мами, %	Уровень значимости	
			Одиноч- ные фраг- менты	Обмены	Парные фраг- менты			хи- квад- рат	Р
Контроль									
600	-	0,8±0,32	0.6	0	0,20	1,0	1,2	-	-
Амниоцен									
500	6	1,2±0,40	1,0	0	0,20	1,0	1,0	0,36	>0,05
500	24	0,8±0,26	0,8	0	0	1,0	1,6	0,03	>0,05
Аналог									
600	6	1,0±0,38	0,8	0	0,16	1,0	1,4	0,09	>0,05
600	24	0,6±0,21	0,6	0	0	1,0	1,2	0,11	>0,05

Таблица 2

Частота и типы aberrаций хромосом, индуцированных новыми биологически активными веществами амниоценом и его аналогом в клетках костного мозга мышей C57BL/6 в хроническом эксперименте ($M \pm m$)

Проанализи- ровано метафаз	Количество метафаз с аберра- циями, %	На 100 клеток			Количес- тво аберр. на 1 аберр. метаф.	Количес- тво метаф. с пробле- мами, %	Уровень значимости	
		Одиночные фрагменты	Обмены	Парные фраг- менты			хи- квад- рат	P
Контроль								
600	0,8±0,32	0,6	0	0,2	1,0	1,2	-	-
Амниоцен								
500	0,6±0,20	0,6	0	0	1,0	0,8	0,17	>0,05
Аналог								
500	0,4±0,19	0,4	0	0	1,0	1,0	0,80	>0,05

Известно, что некоторые вещества, небудучи мутагенами, способны усиливать или ускорять мутагенез. В связи с этим с целью выявления возможной модифицирующей (комутагенной) активности амниоцена и его аналога, проведена серия экспериментов в условиях химически индуцированного мутагенеза. Анализировали сочетанное действие

амниоцена и его аналога со стандартным мутагеном циклофосфамидом (20 мг/кг). Полученные результаты исследований отражены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, новые биологически активные вещества амниоцен и его аналог не проявляли комутагенной активности – не вызывали повышения уровня aberrантных

метафаз, индуцированных стандартным мутагеном циклофосфамидом. Статистический анализ результатов не выявил достоверных различий между уровнем абберрантных метафаз, индуцированных циклофосфамидом – $11,8 \pm 1,9$ и вариантами амниоцен + циклофосфамид – $9,4 \pm 1,7$ и аналог + циклофосфамид – $8,6 \pm 1,4$ или (χ^2 -квadrat₁ = 1,49; χ^2 -квadrat₂ = 2,76; $P > 0,05$).

Таким образом, в результате проведенных

экспериментальных исследований в системе *in vivo* при помощи метода учета хромосомных аббераций в клетках костного мозга было установлено, что амниоцен и его аналог не индуцируют повышения частоты хромосомных аббераций в клетках костного мозга млекопитающих как в остром, так и в хроническом эксперименте и не проявляют комутагенной активности по отношению к стандартному мутагену циклофосфамиду.

Таблица 3

Влияние новых биологически активных веществ амниоцена и его аналога на частоту и типы аббераций хромосом, индуцированных циклофосфамидом в клетках костного мозга мышей C57BL/6 ($M \pm m$)

Проана- лизи- ровано метафаз	Экспо- зиция препара- тов в час.	Количество метафаз с аберра- циями, %	На 100 клеток			Количество метаф. с пробелами, %	Уровень значимости	
			Одиноч- ные фраг- менты	Обмены	Парные фраг- менты		хи- квадрат	P
Циклофосфамид								
500	24	11,8±1,9	8,6	1,2	2,0	4,6	-	-
Амниоцен+циклофосфамид								
500	24	9,4±1,7	7,0	1,0	1,2	3,8	1,49	>0,05
Аналог+циклофосфамид								
500	24	8,6±1,4	6.8	0.8	1.2	3.2	2.76	>0.05

Основным методом оценки мутагенной активности лекарственных препаратов в половых клетках млекопитающих является метод учета доминантных летальных мутаций у самцов мышей. Доминантные летальные мутации – генетические изменения, индуцируемые в родительских зародышевых клетках и вызывающие гибель первого поколения потомков на эмбриональной стадии развития. Большинство химических веществ эффективны только на постмейотических стадиях сперматогенеза.

Доминантные летальные мутации представляют собой количественные и структурные абберации хромосом, приводящие к утрате генетического материала. Если яйцеклетка оплодотворена сперматозоидом, несущим доминантную леталь, то смерть развивающегося эмбриона может произойти как до, так и после имплантации. Основным показателем мутагенного действия препаратов служит постимплантационная гибель.

Результаты оценки мутагенной активности новых биологически активных веществ в зародышевых клетках мышей в остром и хроническом эксперименте представлены в табл. 4 и 5.

В контрольных вариантах в этой серии процент фертильности (на разных неделях скрещивания) составил – 84,4; 80,0; 86,6%. Количество живых эмбрионов на одну беременную самку было равно – $7,3 \pm 0,18$; $7,2 \pm 0,25$; $7,8 \pm 0,21$, количество мертвых эмбрионов – $0,31 \pm 0,06$; $0,30 \pm 0,10$; $0,35 \pm 0,08$ (соот-

ветственно). Исследование 884 эмбрионов показало, что частота постимплантационной смертности в контроле составила: на 1-й неделе скрещивания – $4,1 \pm 0,52\%$; на 2-й неделе – $4,0 \pm 0,90\%$; на 3-й неделе – $4,3 \pm 0,54\%$. При воздействии биологически активных веществ количество желтых тел на одну беременную самку колебалось в пределах изменения этого показателя в контроле. Количество мест имплантаций на одну беременную самку также достоверно не отличалось от контроля ($P > 0,05$).

В остром эксперименте (табл. 4) при введении амниоцена отмечено повышение процента фертильности по отношению к контролю на всех сроках скрещивания (96,6; 88,8; 88,4, соответственно). Наблюдалось также увеличение числа живых эмбрионов на одну беременную самку ($7,0 \pm 0,29$; $8,3 \pm 0,21$; $7,8 \pm 0,21$), увеличение числа мертвых эмбрионов на некоторых неделях скрещивания не носили достоверный характер по сравнению с контролем ($0,34 \pm 0,08$; $0,43 \pm 0,09$; $0,28 \pm 0,08$, соответственно).

Исследование 961 эмбрионов, полученных при введении амниоцена, не выявило достоверного повышения постимплантационной смертности эмбрионов по сравнению с контролем на всех неделях скрещивания. Частота постимплантационных потерь равна: на 1-й неделе скрещивания – $4,7 \pm 0,72\%$; на 2-й неделе – $4,9 \pm 0,90\%$; на 3-й неделе – $3,4 \pm 0,36\%$ (χ^2 -квadrat₁=0,12; χ^2 -квadrat₂=0,07; χ^2 -квadrat₃=0,11; $P > 0,05$).

Аналогичные результаты были получены при тестировании аналога амниоцена. В остром эксперименте наблюдалась тенденция к повышению процента фертильности на некоторых сроках скрещивания (88,4; 96,0; 86,6%, соответственно). Не отмечено достоверного снижения числа живых эмбрионов (7,4±0,32; 8,0±0,25 и 7,5±0,26, соответственно) и уменьшения числа мертвых эмбрионов на одну беременную самку по сравнению с контролем (0,26±0,06; 0,27±0,08; 0,29±0,10, соответственно).

Анализ около 1102 эмбрионов показал, что введение аналога приводило к снижению частоты доминантных летальных мутаций по сравнению с контролем. Так, частота постимплантационной смертности составила: на 1-й неделе скрещивания – 3,2±0,56%; на 2-й неделе – 3,5±0,62%; на 3-й неделе – 4,5±0,84% (хи-квадрат₁=0,11; хи-квадрат₂=0,64; хи-квадрат₃=0,01; P>0,05).

Таблица 4

Частота возникновения доминантных летальных мутаций в зародышевых клетках мышей F₁ CBA x C57BL/6 при воздействии биологически активных веществ в остром эксперименте (M±m)

Стадии сперматогенеза	Фертильность, %	На 1 беременную самку		Постимплантационная смертность, %	Уровень значимости	
		ЖЭ	МЭ		хи-квадрат	P
Контроль						
Зрелые спермии	84,4	7,3±0,18	0,31±0,06	4,1±0,52	-	-
Поздние сперматиды	80,0	7,2±0,25	0,30±0,10	4,0±0,90	-	-
Ранние сперматиды	86,6	7,8±0,21	0,35±0,08	4,3±0,54	-	-
Амниоцен						
Зрелые спермии	96,6	7,0±0,29	0,34±0,08	4,7±0,72	0,12	>0,05
Поздние сперматиды	88,8	8,3±0,20	0,43±0,09	4,9±0,90	0,07	>0,05
Ранние сперматиды	88,4	7,8±0,21	0,28±0,08	3,4±0,36	0,11	>0,05
Аналог						
Зрелые спермии	88,4	7,4±0,32	0,26±0,06	3,2±0,56	0,11	>0,05
Поздние сперматиды	96,0	8,0±0,25	0,27±0,08	3,5±0,62	0,64	>0,05
Ранние сперматиды	86,6	7,5±0,26	0,29±0,10	4,5±0,84	0,01	>0,05

В хроническом эксперименте (табл. 5) при введении амниоцена отмечено повышение процента фертильности по отношению к контролю на всех сроках скрещивания (92,0; 88,8; 86,6, соответственно). Наблюдалось также увеличение числа живых эмбрионов (7,80±0,30; 9,0±0,26; 8,3±0,24) и уменьшение (на некоторых стадиях сперматогенеза) числа мертвых эмбрионов на одну беременную самку по сравнению с контролем (0,36±0,06; 0,37±0,07; 0,28±0,09, соответственно).

Исследование 751 эмбрионов, полученных при введении амниоцена, не выявило достоверного повышения постимплантационной смертности эмбрионов по сравнению с контролем на всех неделях скрещивания. Частота постимплантационных потерь равна: на 1-й неделе скрещивания – 4,7±0,68%; на 2-й неделе – 3,9±0,46%; на 3-й неделе – 2,8±0,32% (хи-квадрат₁= 0,06; хи-квадрат₂=0,01; хи-квадрат₃=0,06; P>0,05).

Аналогичные результаты были получены при тестировании аналога амниоцена в хроническом эксперименте. Наблюдалась тенденция к повышению процента фертильности при некоторых сроках скрещивания (80,0; 96,0; 86,6%, соответственно). Выявлено повышение числа живых эмбрионов (8,5±0,28; 8,6±0,18 и 8,8±0,20, соответственно) и уменьшение числа мертвых эмбрионов на одну беременную самку по сравнению с контролем (0,21±0,07; 0,34±0,06; 0,18±0,08, соответственно).

Анализ около 720 эмбрионов показал, что введение аналога приводило к снижению частоты доминантных летальных мутаций по сравнению с контролем. Так, частота постимплантационной смертности составила: на 1-й неделе скрещивания – 2,4±0,60%; на 2-й неделе – 3,8±0,58%; на 3-й неделе – 2,1±0,40% (хи-квадрат₁=0,29; хи-квадрат₂=0,01; хи-квадрат₃=1,98; P>0,05).

Таблица 5

Частота возникновения доминантных летальных мутаций в зародышевых клетках мышей F₁ CBA x C57BL/6 при воздействии биологически активных веществ в хроническом эксперименте (M±m)

Стадии сперматогенеза	Фертильность, %	На 1 беременную самку		Постимплантационная смертность, %	Уровень значимости	
		ЖЭ	МЭ		хи-квадрат	P
Контроль						
Зрелые спермии	84.4	7.3±0.18	0.31±0.06	4.1±0.52	-	-

Поздние сперматиды	80,0	7,2±0,25	0,30±0,10	4,0±0,90	-	-
Ранние сперматиды	86,6	7,8±0,21	0,35±0,08	4,3±0,54	-	-
Амниоцен						
Зрелые спермии	92,0	7,8±0,30	0,36±0,06	4,7±0,68	0,06	>0,05
Поздние сперматиды	88,8	9,0±0,26	0,37±0,07	3,9±0,46	0,01	>0,05
Ранние сперматиды	88,4	8,3±0,24	0,28±0,09	2,8±0,32	0,06	>0,05
Аналог						
Зрелые спермии	80,0	8,5±0,28	0,21±0,07	2,4±0,60	0,29	>0,05
Поздние сперматиды	96,0	8,6±0,18	0,34±0,06	3,8±0,58	0,01	>0,05
Ранние сперматиды	86,6	8,8±0,20	0,18±0,08	2,1±0,40	1,98	>0,05

Следует отметить, что в проведенных ранее исследованиях в тесте Эймса-Salmonella микросомы млекопитающих изучаемые вещества не были мутагенны для *Salmonella typhimurium* штаммов TA 98 и TA 100 – не индуцировали достоверного повышения генных мутаций как в условиях без метаболической активации, так и с метаболической активацией фракцией S-9 печени крыс.

Следовательно новые биологически активные вещества не выявили мутагенной и комутагенной активности на нескольких тест-объектах в исследованиях в системах *in vitro* и *in vivo*.

ВЫВОДЫ

Проведено изучение потенциальной мутагенной и модифицирующей активности новых биологически активных веществ амниоцена и его аналога, полученных из амниотической ткани человека, обладающих противовоспалительными и ранозаживляющими свойствами.

Установлено, что новые препараты в дозах в 100 раз превышающих суточную для

человека:

1) не индуцировали повышения уровня хромосомных aberrаций в соматических клетках костного мозга мышей;

2) не проявляли комутагенной активности в отношении стандартного мутагена циклофосамида;

3) оказывали положительное влияние на репродуктивную функцию животных – отмечено повышение процента фертильности и плодовитости мышей;

4) не были мутагенны для половых клеток млекопитающих – не индуцировали повышения уровня доминантных летальных мутаций в половых клетках самцов мышей на постмейотических стадиях сперматогенеза;

Таким образом, изучаемые вещества – амниоцен и его аналог – являются перспективными препаратами, так как не проявляют мутагенной активности в дозах, в 100 раз превышающих суточную дозу (для человека), и могут быть рекомендованы для внедрения в фармацевтическую промышленность и медицинскую практику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бариляк І.Р., Бердишев Г.Д., Бонь О.В. // Цитология и генетика. - 2001. - Т. 35. - № 3. - С. 66-71
2. Настюкова В.В., Баранова Е.В. // Цитология и генетика. - 2000. - Т. 34. - № 3. - С. 49-54.
3. Бариляк І.Р. // Український конгрес з клінічної генетики з міжнародною участю «Метаболічні спадкові захворювання». - Харків. - 2003. - С. 10.
4. Черниченко І.О. // Гигиена населенных мест: Сб. науч. ст. - 2001. - Вып. 38. - Т.1. - С. 304-412.
5. Канцерогены: ничего кроме правды // Химия и жизнь. - 2002. - № 5. - С. 27-29.
6. Спейерс Г. // Вопросы питания. - 2002. - Т.71. - № 1. - С.11-15.
7. Бариляк І. Р., Неумержицька Л. В., Дуган О. М. та інш. (методичні рекомендації). - К:ФК МЗ України. - 2000. - С. 166-186.
8. Ревазова Ю.Ф., Журков В.С. // Вестник РАМН. - 2001. - № 10. - С. 77-79.
9. Дурнев А.Д. // Вестник РАМН. - 2001. - № 10. - С. 70-76.
10. Глущенко Л.Ф. Новосибирск: Ин-т мол. биологии и биофизики. Сиб. отд. РАМН. - 2000. - 84 с.
11. Чеботарев А.Н. / Вест.РАМН. - 2000. - № 2. - С. 23-26.
12. Вагина И.Н., С.В. Евсикова А.П. Соломко // Біополімери і клітини. - 2003. - Т. 19. - № 1. - С. 3-10.
13. Велибнев Р.М. Автореф. дис... к-та бил. наук: 03.00.15 / Ин-т общей генетики им. Н.И. Вавилова РАМН. - 2003. - 27 с.
14. Методические рекомендации по оценке мутагенных свойств фармацевтических средств. -М.: Медицина. - 1994. - 46 с.

ДОСЛІДЖЕННЯ МУТАГЕННОЇ ТА МОДИФІКУЮЧОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

НА ССАВЦЯХ

Н.Г. Стрижельчик

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

РЕЗЮМЕ

Вивчали потенційну мутагенну та модифікуючу активність нових біологічно активних речовин амніоцену та його аналогу, здобутих із амніотичної тканини людини, які мають протизапальні властивості. Тестування проводили на ссавцях в системі *in vivo*. Встановлено, що при підшкірному введенні нові препарати у дозах, в 100 разів перевищуючих добову, не індукують підвищення частоти хромосомних аберацій у клітинах кісткового мозку та домінантних летальних мутацій в статевих клітинах самців мишей. Одержані результати обговорюються у відношенні можливості застосування досліджуваних препаратів у медичній практиці.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: індукований мутагенез, мутагенна та модифікуюча активність, біологічно активні речовини, хромосомні аберації, домінантні летальні мутації

MUTAGENIC AND MODIFYING EFFECTS OF NEW BIOACTIVE SUBSTANCES FOR MAMMALS

N.G. Strygelchik

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

SUMMARY

The potential mutagenic and modifying effect of bioactive substances derived from human amniotic tissue and possessing anti-inflammatory and healing effects have been investigated mammals. It was shown that the injection of the stud substances in doses that were 100 times higher than daily ones did not induce the rise of chromosomal aberration freqlucy in bone marrow cells, and of dominant lethal mutations in mouse gametes. The obtained results have been discussed in terms of possible usage of the studied substances in the medical practice.

KEY WORDS: induced mutagenesis, bioactive substances mutagenic and modifying effects, chromosomal aberrations, dominant lethal mutations